

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LEBRUN RAYMOND

né le 5 Juin 1910 à Mâcon (Saône-et-Loire)

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE

L'ENCÉPHALOPATHIE

ADDISONNIENNE

Président : M. Noël FIESSINGER, Professeur

Imprimerie FABRE & C^{ie}

42, Rue Fermat, Paris

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LEBRUN RAYMOND

né le 5 Juin 1910 à Mâcon (Saône-et-Loire)

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE

L'ENCÉPHALOPATHIE

ADDISONIENNE

Président : M. Noël FIESSINGER, Professeur

Imprimerie FABRE & C^{ie}

12, Rue Fermat, Paris

1937

LE DOYEN ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZAR
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	{ LOEPER
	{ CARNOT
	{ CLERC
	{ Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE
Clinique chirurgicale	{ CUNEO
	{ GOSSET
	{ GRÉGOIRE
Clinique ophtalmologique	LENORMANT
Clinique urologique	TERRIEN
	{ MARION
	{ BRINDEAU
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE
	{ JEANNIN
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGEANT
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	Mathieu
Clinique cardiologie	LAUBRY
	{ HOVELACQUE
Professeur sans chaire	{ MULON
	{ OLIVIER
	{ VERNE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BENARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENEAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.

MM.

LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAKOCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIEK	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.

MM.

LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.
ALAJOUANINE		BASSET
AUBERTIN	} Clinique médicale.	BROCQ
BRULÉ		CADENAT
CHABROL		GATELLIER
CHIRAY		HEITZ-BOYER
DONZELOT		MOUKE
DUVOIR		QUENU
LIAN		SCHWARTZ
PASTEUR-VALLERY- RADOT		VELTER
SEZARY		

MM.	
LE LORIER	} Clinique obstétricale.
ECALLE	
LEVY-SOLAL.....	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

CHAILLEYBERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA MERE ET A MON PERE

A MA TANTE ET A MON ONCLE

A MA SOEUR, A MON BEAU-FRERE
A MON NEVEU

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOËL FIESSINGER

Officier de la Légion d'Honneur

Professeur de Pathologie Expérimentale et Comparée,
Médecin de l'Hôpital Necker,

*Qui nous a fait l'honneur de
présider cette thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre respec-
tueuse reconnaissance.*

A MON MAITRE

LE DOCTEUR F. TREMOLIERES

Officier de la Légion d'Honneur

Médecin de l'Hôpital Boucicaut,

*Qui a inspiré et orienté
ce travail. Nous le prions
d'agréer ici l'expression de
notre reconnaissance pour
l'aide précieuse et la bienveil-
lance que nous avons tou-
jours trouvées auprès de lui.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOZO,

Officier de la Légion d'Honneur,

Stomatologiste des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR L'HIRONDEL,

Stomatologiste des Hôpitaux,

Directeur de l'Ecole Française de Stomatologie

A MONSIEUR LE DOCTEUR TRAMUSET

Stomatologiste des Hôpitaux de Reims,

Directeur de l'Ecole Dentaire de Reims

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHATELLIER JEAN

Stomatologiste des Hôpitaux,

Professeur à l'Ecole Française de Stomatologie.

A MES MAITRES

de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris.

A MES MAITRES

de l'Ecole de Médecine
et des Hôpitaux de Reims.

A MES MAITRES

de l'Ecole Française de Stomatologie.

INTRODUCTION

Les perturbations que peuvent conditionner dans l'organisme les glandes surrénales pathologiques sont loin d'être rares. La clinique et l'expérimentation ont permis de préciser les manifestations qui caractérisent aussi bien l'hyperfonctionnement des glandes surrénales que leur hypofonctionnement.

Ces glandes possèdent deux actions principales :

1° Elles sont foncièrement toniques, c'est par excellence la glande de la force et de la résistance, de l'activité insaisissable.

2° Elles sont les glandes des muscles lisses et striés et du sang. Les surrénales interviennent essentiellement dans les syndromes de fatigue (asthénie), d'excitation chez les fatigués (dysthénie), de suractivité (hypersthénie).

La notion d'insuffisance surrénale remonte à Addison. C'est lui qui en a ouvert l'histoire, qui en a décrit en réalité la première page, lorsque, en 1855, il exposa le syndrome clinique qui porte aujourd'hui son nom. Ce fut seulement l'année suivante, en 1856, que Brown Séquard démontra expérimentalement que les glandes surrénales avaient un rôle important dans l'organisme, qu'elles étaient indispensables

à la vie, que leur ablation était suivie très rapidement de la mort de l'animal, à la suite d'accidents toujours identiques à eux-mêmes. Ultérieurement furent individualisées les formes frustes de la maladie d'Addison (Dieulafoy), puis l'insuffisance surrénale aiguë (Emile Sergent et Léon Bernard) voisine des accidents que provoque chez l'animal la décapsulation. Les troubles cérébraux sont prédominants dans la forme nerveuse d'insuffisance surrénale aiguë décrite par E. Sergent sous le nom d' « Encéphalopathie surrénale ».

Déjà, en 1899, Klippel avait publié dans la « Revue de Neurologie » un cas très curieux où la maladie bronzée d'Addison s'était compliquée d'encéphalite. L'autopsie avait permis de reconnaître la présence et la nature des lésions encéphalitiques qui sont souvent responsables des manifestations cliniques comme le coma suivi de mort rapide, le délire, les attaques convulsives, etc...

C'est à partir de cette date que nous relevons dans la littérature médicale d'autres observations ayant trait aux manifestations encéphalitiques de l'insuffisance surrénale. Il nous a été donné d'observer dans le service du docteur F. Trémolières, à l'hôpital Boucicaut, un cas à déterminations cliniques nerveuses, déclenché chez une addisonnienne par une encéphalite aiguë. C'est à propos de cette observation que nous étudierons les manifestations nerveuses de l'insuffisance surrénale, l'encéphalopathie surrénale et ses rapports avec la névraxite aiguë.

Nous décrirons successivement :

1° Les manifestations cliniques de l'insuffisance surrénale.

2° L'encéphalopathie addisonnienne.

3° La pathogénie et les éléments biologiques.

4° L'étude anatomo-pathologique de la maladie d'Addison.

5° L'observation et son interprétation.

6° Le traitement.

Avant de commencer l'exposé de notre travail, nous tenons à remercier notre maître le docteur F. Trémolières d'avoir inspiré cette thèse et nous voulons lui exprimer toute notre reconnaissance.

LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALE

Notions préliminaires :

Chacune des deux capsules surrénales se compose en réalité de deux glandes distinctes, dont l'une correspond à la substance médullaire, l'autre à la substance corticale.

La substance médullaire est formée de cellules polyédriques disposées en cordons et dont le protoplasma présente de fines granulations se colorant en noir par l'acide osmique, en vert par le perchlorure de fer, en brun par l'acide chromique; c'est à cause de cette dernière réaction que ces cellules portent le nom de cellules chromaffines. La cellule chromaffine sécrète l'adrénaline, substance voisine de la tyrosine qui a une action élective sur les fibres vasculaires, de telle sorte qu'elle concourt ainsi au maintien et à la régulation de la pression sanguine.

La substance corticale est douée d'une fonction antitoxique. Elle exerce une action neutralisante spécifique sur certains poisons dont les plus importants sont ceux qui résultent du travail musculaire et de la fatigue. Quand les glandes sont détruites ou déficientes, on voit survenir un

état d'abattement et de fatigue musculaire tout à fait particulier : l'asthénie que nous retrouvons chez l'homme est le symptôme le plus important de l'insuffisance surrénale. Cette substance neutralise encore d'autres poisons d'origine endogène. Son action antitoxique s'exerce vraisemblablement sur les poisons d'origine exogène.

La glande surrénale joue un rôle dans le métabolisme de la cholestérine, soit qu'elle la produise, soit qu'elle la fixe quand elle est en excès dans le sang. La fonction antitoxique appartient aux cellules de la couche corticale. Ces dernières sont, en effet, bourrées de vacuoles graisseuses phosphorées, riches en cholestérine.

En résumé. — A la glande surrénale sont dévolues deux grandes fonctions :

I. — Une fonction angiotonique.

II. — Une fonction antitoxique.

Les différents processus morbides réagissent sur ces deux ordres de cellules glandulaires et provoquent une perturbation de leurs fonctions aboutissant à la constitution de deux grands syndromes surrénaux pathologiques :

I. — Syndrome d'insuffisance surrénale.

II. — Syndrome d'hyperfonctionnement surrénal.

Nous nous occuperons uniquement du syndrome d'insuffisance surrénale, de ses formes cliniques et surtout de sa forme nerveuse encéphalopathie surrénale).

Les grands symptômes d'insuffisance surrénale sont d'abord *l'asthénie*. Elle se traduit par une sensation d'épuisement au moindre effort. Cet épuisement musculaire peut être enregistré à l'ergographe. Il s'agit cependant moins d'une disparition de la force musculaire que d'une extrême fatigabilité. Il n'existe pas de troubles de l'excitation nerveuse électrique.

L'hypotension artérielle est aussi un signe presque constant ; elle porte sur la maxima et la minima, s'accompagne souvent d'instabilité du pouls avec tachycardie. Elle semble par son retentissement encéphalique être responsable des vertiges, des tendances syncopales souvent observés. Elle paraît être également la cause de la ligne blanche surrénale de Sergent. Cette ligne, constatée pour la première fois par cet auteur dans une forme pseudo-méningitique de l'insuffisance surrénale, est blanche, tardive (trente secondes après l'excitation) et durable (quelques minutes) observée sur l'abdomen après un frôlement superficiel par un objet moussé.

Troubles digestifs. — Il s'agit de crises douloureuses qui revêtent tantôt le type de crises gastriques, avec ou sans vomissements, tantôt celui de violentes douleurs lombaires, en coup de barre, irradiant vers les régions inguinales. Leurs paroxysmes vont souvent de pair avec les crises de diarrhée.

A noter en outre les troubles circulatoires et surtout cérébraux souvent observés. Ces troubles sont très variables. Ils constituent, dans une asthénie psychique caractérisée, un état de demi-somnolence ou de prostration calme, entre-

coupé de cauchemars et aboutissant tôt ou tard au coma. Parfois, ces troubles nerveux ont un début brusque : ils se traduisent par une céphalée très vive accompagnée de convulsions, d'excitation cérébrale, de délire et se terminent par une prostration profonde précédant la mort.

Pigmentation. — Lorsque l'asthénie et tous les autres troubles nerveux ont fait des progrès, apparaît progressivement la pigmentation, mais ce n'est qu'à un stade avancé qu'elle se généralise. Au début, elle affecte certains lieux d'élection. Elle s'accroît d'abord sur la face, le cou, le devant de la poitrine, sur la face dorsale des mains, sur le penis et le scrotum, à la face interne des cuisses. On remarque que ce début se fait précisément par les régions du tégument découvertes ou par celles qui sont normalement les plus pigmentées.

La pigmentation de la peau chez les nègres subit d'ailleurs, ainsi que le fait remarquer Guérmonprez, une marche sensiblement analogue. A mesure que la maladie progresse et que la pigmentation se généralise et s'accroît au point de rappeler la teinte des mulâtres, les parties primitivement affectées se foncent plus que les autres. La coloration anormale envahit fréquemment les poils, plus rarement les ongles et même les dents (Gromier). Sur la teinte uniformément foncée du tégument se détachent des points d'un granité plus accentué, des macules presque noires, d'autre fois, au contraire, on remarque des points moins pigmentés et rappelant le vitiligo.

Les muqueuses sont intéressées comme la peau ; on observe sur la voûte palatine, sur les lèvres, à la face interne des joues des taches noires caractéristiques. Les conjonctives

sont habituellement respectées. Au bout d'un an à trois ans, à mesure que la pigmentation fait des progrès et que les douleurs augmentent, survient une cachexie qui se termine souvent par le coma.

Formes cliniques :

Les signes de l'insuffisance surrénale énumérés ci-dessus se groupent pour constituer trois grandes formes cliniques :

I

L'insuffisance surrénale lente. — Décrite sous le nom de forme fruste de la maladie d'Addison (Dieulafoy), elle présente les signes généraux, l'asthénie et l'hypotension de celle-ci, sans s'accompagner de mélanodermie. Elle se rapproche ainsi davantage des insuffisances surrénales expérimentales. Toutefois, cette cachexie progressive avec asthénie et hypotension est d'une interprétation délicate. Au cours de la tuberculose, l'insuffisance surrénale est évoquée dans les cas où l'asthénie, l'hypotension, les troubles digestifs sont particulièrement marqués.

Elle a été incriminée dans la pathogénie de certaines amyotrophies diffuses et dans celles de la myasthénie d'Erb-Goldfram. On a encore attribué à une débilité surrénale des états congénitaux ou permanents d'asthénie, d'hypotension, de maigreur avec ralentissement physique et intellectuel. Nous citerons enfin les curieuses dystrophies connues sous les noms de progeria (Gilford) et de nanisme type sénile (Variot et Pironneau), dont quelques exemples seulement sont connus. Il s'agit de sujets qui, encore enfants ou ado-

lescents, présentent une apparence de vieillard : leur peau est ridée, flétrie, pigmentée et rugueuse ; la graisse sous-cutanée a disparu, les artères sont athéromateuses, les articulations enraidies et noueuses. La croissance ne se fait pas et la taille se stabilise aux environs d'un mètre ; la puberté n'apparaît pas ; le système pileux est généralement absent en totalité. Une seule autopsie a été faite à notre connaissance : elle a montré une atrophie scléreuse des surrénales et certains y ont vu la cause de la maladie.

II

Les insuffisances surrénales subaiguës sont le plus souvent des incidents évolutifs au cours d'une tuberculose. Le phénomène dominant est l'asthénie, la mélanodermie manque ordinairement. Elles constituent des formes de transition avec les cas suivants.

III

L'insuffisance surrénale aiguë décrite sous le nom de syndrome de Sergent-Bernard correspond à la diminution brusque ou à la suppression complète des fonctions surrénales. Elles réalisent des accidents brutaux fréquemment mortels assez proche du tableau des décapsulations expérimentales, mais souvent aussi accessibles à la thérapeutique. Elle est tantôt primitive, tantôt secondaire à une infection

ou une intoxication caractérisées. Dans le premier cas, il s'agit d'un syndrome d'apparition brusque, constitué par des douleurs abdominales très violentes, diffuses, par des vomissements incoercibles et souvent une diarrhée cholérique. L'état général est grave, le pouls rapide et faible, les extrémités refroidies. La mort survient en quelques jours, en quelques heures parfois. L'autopsie montre la destruction des surrénales, presque toujours par tuberculose. Le diagnostic clinique est difficile à affirmer, d'autant plus que l'élément dominant de la symptomatologie est variable. Tantôt sont au premier plan les phénomènes péritonéaux avec douleurs violentes, arrêt des matières, ballonnement abdominal, tantôt ce sont les signes nerveux, délire, convulsions, réactions méningées, tantôt encore le collapsus vasculaire. La mort subite peut enfin survenir au cours d'un syndrome addisonien fruste.

On a donc individualisé plusieurs formes :

a) forme abdominale.

b) mort subite.

c) forme nerveuse (encéphalopathie).

Les formes secondaires ont une très grande importance pratique, du fait de leur fréquence dans les infections et les intoxications et de leur curabilité relative.

Tous ces faits ont une allure générale commune : ils se caractérisent par une brusque chute de la tension artérielle, puis par un grand collapsus vasculaire avec asthénie extrême, souvent par des troubles gastro-intestinaux, parfois par des douleurs péritonéales.

Certaines maladies infectieuses les conditionnent, citons particulièrement : la diphtérie, la typhoïde, la scarlatine, la grippe épidémique. Au cours de la diphtérie maligne, l'insuffisance surrénale est précoce, mais semble surtout jouer un rôle primordial dans l'apparition du syndrome secondaire de la diphtérie maligne. Dans la typhoïde s'observent des cas typiques d'insuffisance surrénale, et, à côté de ceux-ci, des formes douloureuses simulant la perforation intestinale. Enfin dans la scarlatine, maladie constamment hypotensive, l'insuffisance surrénale a une part importante dans la détermination du syndrome malin (Hutinel) et dans les morts subites (Moizard et Gouget).

L'insuffisance surrénale est souvent provoquée par des intoxications, citons les toxi-infections alimentaires graves, les empoisonnements par les champignons (Sergent), les intoxications par gaz de combat (Rathery), parfois l'anesthésie chloroformique (Delbert), enfin les accidents des arsénobenzols. Les vomissements incoercibles de la gestation pourraient encore relever de cette pathogénie (Sergent-Lian).

Si le diagnostic des formes complètes de la maladie d'Addison est sans difficulté, celui des cas frustes ou atypiques soulève de fréquentes discussions. On s'efforcera alors de mettre en évidence, à l'aide du dynamomètre ou de l'ergographe, le caractère spécial de l'asthénie, la fatigabilité rapide qui la distingue de l'asthénie due au surmenage, une tuberculose ou un cancer latent. La mélanodermie et la pigmentation des muqueuses étant apparues, on a parfois à éliminer le teint spécial de certains cancéreux, les pigmentations raciales ou congéniales, les intoxications arsénicales (liqueur de Fowler), argentiques (azotate d'argent), la pigmentation consécutive aux érythrodermies. Selon tel ou tel

cas particulier, des diagnostics spéciaux se poseront ; chez un vagabond asthénisé, on ne prendra pas pour une maladie d'Addison une pigmentation phtiriasique, dont sont caractéristiques la topographie spéciale (nuque, dos, flancs), les excoriations de grattage avec lichenification ; d'ailleurs, un repos de quelques jours améliore rapidement l'état général. S'il s'agit d'un colonial, la mélanodermie palustre sera discutée, c'est une coloration grise sale, terreuse et diffuse qui s'observe dans des paludismes chroniques ; la rate est grosse et les muqueuses respectées.

Enfin, dans la cirrhose pigmentaire, la lésion hépatique est presque toujours évidente, à défaut d'un diabète avec glycosurie, le taux du sucre sanguin est généralement au-dessus de la normale. Ce diagnostic peut toutefois être fort difficile dans les cas d'une maladie d'Addison avec péritonite tuberculeuse ou tuberculose hépatique.

Les insuffisances surrénales sans mélanodermie sont souvent difficiles à affirmer et soulèvent deux ordres de problèmes, les uns pratiques, les autres théoriques. Les premières consistent à ne pas méconnaître une affection d'un autre organe, une lésion évolutive encore peu évidente, cause d'un état d'hypotension et d'asthénie : tuberculose, cancer latent, intoxication chronique ; s'il s'agit d'un syndrome chronique : myocardite, péricardite, perforation intestinale, empoisonnement, etc..., en cas d'apparition brutale de collapsus vasculaire ou de troubles abdominaux graves.

Les problèmes théoriques résident dans la discussion de l'insuffisance surrénale, dans la pathogénie d'accidents dont

la cause n'est pas *à priori* évidente. Parmi les troubles chroniques, il est de nombreux cas d'hypotension artérielle permanente idiopathique, d'asthénie apparemment primitive, d'états dépressifs physiques ou moraux et particulièrement des états anxieux ou mélancolique (André Leri).

De même au cours des maladies infectieuses dans les aggravations brusque de l'état général avec hypotension, on discute souvent le rôle respectif des surrénales, du myocarde, des troubles du bulbe et du système neurovégétatif. Dans tous ces cas, l'opothérapie surrénale est nettement indiquée au moins à titre d'essai : elle réalisera tantôt un traitement pathogénique, tantôt par ses effets toniques et hypertensifs, un utile traitement symptomatique.

L'ENCEPHALOPATHIE ADDISONIENNE

En 1899, Klippel publia l'observation d'un malade addisonien qui avait présenté pendant quelques mois des accès de violents délires, des convulsions épileptiformes et un coma terminal.

Il s'agissait d'un homme de cinquante sept ans présentant à son entrée à l'hôpital (Hôtel Dieu) les symptômes habituels de la maladie bronzée. Deux jours avant son arrivée à l'hôpital, il fut pris d'une crise d'excitation cérébrale, suivie d'une perte de connaissance qui dura cinq minutes environ. Il fit une deuxième crise dans la rue, le 1^{er} février 1899, et c'est alors qu'il fut conduit à l'Hôtel Dieu.

Pendant son séjour, le malade eut une vingtaine de crises caractérisées ainsi : c'était presque toujours vers quatre heures du matin qu'elles se produisaient. Habituellement, le malade commençait par être en proie à un délire qui se traduisait par des paroles incohérentes ou par des cris violents, véritable hurlements.

« Le malade quittait son lit pour parcourir la salle ; tout à coup, il était pris de convulsions au dire de ses voisins ;

ses bras se contractaient et se tordaient et malgré cela, il continuait à parler à haute voix et à marcher dans la salle. Le veilleur était contraint très souvent de le recoucher. Enfin, le malade perdait complètement connaissance à la suite de convulsions et demeura dans le coma plus ou moins longtemps. »

Jamais l'examen des urines n'a montré d'albumine. Quatre jours avant sa mort le malade eut une crise d'une violence extrême qui s'est prolongée de 1 heure à 8 heures du matin. Le 19 juillet à la visite, on constata qu'il était plus endormi que les jours précédents et en faisant la contre-visite l'Interne le trouva dans le coma. Une saignée et une injection de sérum furent pratiquées sans résultat.

L'expérimentation et la clinique qui comptent déjà un certain nombre de cas analogues permettent de voir dans ces symptômes une manifestation directe de l'insuffisance sur-rénale. D'autre part, l'autopsie a permis pour la première fois de constater en pareils cas des lésions d'encéphalite diffuse à marche subaiguë ; macroscopiquement : œdème cérébral sans lésions méningées ; au microscope, les artérioles de la substance grise sont hyperhémisées avec diapédèse dans les gaines lymphatiques : des cellules rondes assez abondantes et bien colorées, quelques leucocytes au niveau des espaces péricellulaires, cellules cérébrales légèrement tuméfiées avec des noyaux souvent refoulés à la périphérie ; même inflammation vasculaire dans la substance blanche de l'encéphale, boules de désintégration de la myéline et multiplication des noyaux dans les mêmes régions. De plus, dans la moelle, il existe des lésions diffuses des tubes nerveux. Ceux-ci offrent les modifications que nous

avons décrites, comme marquant les différents stades d'altération qui aboutissent aux dégénérescences spinales et que nous avons souvent rencontrées dans des cas d'encéphalites. On observe en particulier, au milieu des gaines à myéline tuméfiée, des amas granuleux provenant de la désintégration du cylindre-axe et colorés par ses réactifs. Sur d'autres tubes plus rares, les lésions moins avancées se réduisent au contournement ou au gonflement du cylindre-axe et à la tuméfaction de la myéline.

Ces lésions très diffuses prédominaient dans les cordons postérieurs et latéraux. Notons encore, mais sans y insister, que l'autopsie a démontré une tuberculose pulmonaire à forme fibreuse et une caséification des capsules surrénales (Klippel).

L'auteur de cette observation considère pour certain l'action de l'auto-intoxication addisonienne sur les différents centres encéphalitiques et tout particulièrement sur le cervelet, étant donné la fréquence de l'asthénie. Klippel estime que cette encéphalite est le degré le plus accusé de l'action du poison addisonien.

L'atteinte des centres nerveux, déjà révélée dans les cas habituels de l'asthénie neuro-musculaire (cervelet et muscles) par la difficulté ou l'impuissance pour tout travail intellectuel, par l'état de dépression psychique, pourrait s'accompagner d'encéphalite et d'œdème cérébral et cela surtout dans les cas où se rencontrent des accidents cérébraux plus graves.

« L'encéphalopathie surrénale a son expression la plus caractéristique dans les syndromes aigus, mais on en trouve

déjà l'ébauche dans les formes lentes de l'insuffisance surrénale » (Sergent).

On sait que le syndrome d'insuffisance surrénale aiguë, assez exactement superposable au syndrome expérimental consécutif à la destruction brusque des capsules, affecte les allures générales d'une intoxication profonde et rapide et qu'il est caractérisé par l'association en proportion variable d'un certain nombre de symptômes dont les principaux sont : les douleurs abdominales, la diarrhée ou la constipation, la céphalée et la prostration, l'hypotension artérielle, la ligne blanche surrénale et la tendance au collapsus ou l'agitation avec délire et fièvre. Suivant le mode de groupement de ces différents symptômes, suivant la prédominance de tels ou tels d'entre eux, suivant la rapidité de son évolution, ce syndrome peut simuler un embarras gastrique, une péritonite (Ebstein), une attaque de choléra ou un empoisonnement (Sergent-Bernard) ; ce sont ses formes les plus fréquentes. Cependant, dans un certain nombre d'observations, on trouve mentionné la prédominance de symptômes tels que la céphalée, le délire, l'agitation, les convulsions, les crises apoplectiformes, le coma. L'insuffisance surrénale peut donc revêtir les allures d'une véritable encéphalopathie comparable aux encéphalopathies des intoxications exogènes et susceptible de prendre, suivant les cas, la marque d'une attaque d'apoplexie, d'un coma, voire même d'une méningite.

Dans la maladie d'Addison, l'encéphale ne subit, en général, aucune atteinte en dehors des périodes d'accidents aigus ou à la phase terminale de la maladie. L'intelligence demeure intacte, ainsi que la mémoire, mais le malade, progressivement affaibli, s'enfonce peu à peu dans un état demi-somnolent qui aboutit plus ou moins rapidement à la pros-

tration complète. Ce n'est là qu'un des éléments de l'état d'asthénie profonde avec aboulie dans lequel il est plongé. Cet état de demi-sommeil constant, tantôt calme et tranquille, tantôt entre-coupé de rêvasseries, de cauchemars, de subdélirium continu, aboutit tôt ou tard au coma avec ou sans crises épileptiformes (Klippel 1899). Parfois les fonctions cérébrales sont plus compromises et on voit se succéder à intervalles plus ou moins rapprochés, des crises épileptiformes précédées de cris, de délire, de paroles incohérentes et suivies de coma plus ou moins prolongé. Les crises qui se succèdent ainsi doivent être considérées comme des accidents d'insuffisance surrénale aiguë au cours du syndrome lent addisonien (Sergent 1903).

L'encéphalopathie subaiguë qui accompagne la prostration habituelle des sujets atteints d'insuffisance surrénale lente (maladie d'Addison ou syndrome d'insuffisance pure, sans mélanodermie) n'est souvent que le prélude des accidents plus bruyants de l'encéphalopathie aiguë. Celle-ci, à l'instar de toutes les manifestations de l'insuffisance surrénale aiguë, peut également survenir d'emblée, soit qu'elle éclate sur des sujets porteurs de lésions capsulaires jusque là silencieuses, soit qu'elle traduise des lésions aiguës massives ou une défaillance de la fonction surrénale antitoxique, impuissante à détruire un excès de poisons brusquement introduits dans l'organisme. C'est ainsi que les hémorragies capsulaires s'accompagnent d'accidents aigus pour lesquels Arnaud a proposé la dénomination de syndrome apoplectiforme surrénal, par analogie avec les accidents de l'apoplexie cérébrale. C'est la prédominance des symptômes nerveux qui constitue la forme nerveuse encéphalopathique.

FORMES CLINIQUES DE L'ENCEPHALOPATHIE

A. — *Encéphalopathie surrénale lente ou subaiguë.* — Celle-ci affecte surtout une forme psychasténique très particulière, dépressive, mélancolique (Laignel-Lavastine). Dans cette forme, l'insuffisance surrénale reste caractérisée par ses éléments cardinaux : l'asthénie profonde, la dépression générale, l'hypotension, la ligne blanche, l'hypothermie; elle réalise, jointe aux signes ordinaires, la forme psychasténique.

B. — *Encéphalopathie surrénale aiguë.* — Elle peut être un épisode dans le cours d'un syndrome d'insuffisance surrénale (maladie d'Addison ou insuffisance surrénale pure), ou bien elle éclate d'emblée ; brutalement, lésions capsulaires chroniques, jusque là silencieuses, surrénalites aiguës, hémorragies capsulaires. Dans l'une et l'autre des conditions étiologiques elle affecte (abstraction faite du complexe morbide au cours duquel elle survient) les mêmes modalités sur le fond commun des accidents d'insuffisance surrénale aiguë et de détache des troubles cérébraux prédominants : on peut décrire des formes convulsives, délirantes, apoplectiformes, comateuses et méningitiques.

Les formes convulsives s'observent surtout chez les nourrissons ; à l'autopsie on trouve des grosses hémorragies capsulaires. Rapidement apparaissent des vomissements, de la diarrhée, des convulsions, puis le pouls s'affaisse et la mort ne tarde pas à arriver au milieu d'une convulsion ou dans le collapsus. Cette forme convulsive peut simuler chez l'adulte, ainsi que Laignel-Lavastine en a rapporté une observation, le syndrome myoclonique.

La forme délirante qui n'est qu'une exagération du délire si souvent associé à l'encéphalopathie surrénale peut parfois revêtir les allures de la confusion mentale. Dans le passé de tels malades, on trouve souvent une infection telle que la fièvre typhoïde, ayant donné lieu à une surrénalite aiguë de la convalescence, dont les lésions cicatricielles font du malade un débile surrénal exposé aux accidents d'insuffisance surrénale. Ceux-ci s'accusent volontiers à l'occasion d'une infection nouvelle ou des modifications physiologiques au cours de la vie de l'individu, par exemple à l'occasion de la ménopause. A côté de ces formes dépressives psychiasthéniques, il y a lieu de faire place aux cas de neurasthénie symptomatique d'une sorte de débilité mentale. C'est le cas de certains sujets apathiques, paresseux, moroses, hypotoniques, améliorés fréquemment par l'opothérapie surrénale.

La forme comateuse peut être considérée comme l'exagération de l'état de somnolence habituelle de demi-torpeur, qui constitue le fond de l'état mental des sujets atteints d'insuffisance surrénale lente et réalise une forme pseudo-comateuse. Le coma est l'aboutissant le plus fréquent de la maladie d'Addison et de tous les syndromes d'insuffisance surrénale. Il termine particulièrement la forme apoplectiforme avec laquelle il s'associe intimement. Le syndrome surrénal-

apoplectiforme (Arnaud) est lié à une hémorragie volumineuse des surrénales et se résume cliniquement à une attaque syncopale ou comateuse aboutissant en quelques heures ou quelques jours à la mort. Il est des cas de coma pris pour coma diabétique, à cause d'une glycosurie intermittente, qui sont en réalité liés à une insuffisance surrénale aiguë, si tant est que le traitement opothérapique qui guérit leurs accidents peut être invoqué comme argument de leur nature d'insuffisance capsulaire. Il faudra faire un gros diagnostic avec le coma hypoglycémique.

La forme méningitique (Sergent). — Aux éléments fondamentaux du syndrome surrénal aigu s'ajoutent parfois un certain nombre de symptômes qui imposent cliniquement l'idée d'accidents méningitiques. Cependant il est parfois possible de suspecter l'origine surrénale par la constatation antérieure aux accidents méningés, de douleurs épigastriques, de vomissement, d'hypotension artérielle, de tachycardie. Puis l'attitude en chien de fusil, les signes oculaires (inégalité pupillaire ou mydriase, photophobie), l'hyperesthésie cutanée, le cri hydrencéphalique apparaissent : mais il manque au diagnostic de méningite, la constatation du signe de Kernig, l'absence de raie méningitique, tandis que le « spasme capillaire réflexe », la ligne blanche de Sergent existent. Siredey et Tinel (1907) ont fait le diagnostic d'insuffisance surrénale chez une tuberculeuse à syndrome méningé, par constatation de la ligne blanche et ils trouvèrent à l'autopsie des altérations considérables des surrénales.

De cette description des encéphalopathies, il résulte que le malade qui en est atteint peut être brusquement affecté de troubles nerveux graves, soit du type psychopathique, soit du type méningitique, myoclonique, convulsif ou comateux.

PATHOGÈNE ET ÉLÉMENTS BIOLOGIQUES

L'origine surrénalienne de la maladie bronzée établie par Addison fut contestée par divers cliniciens, qui invoquaient une origine nerveuse, puis confirmée ultérieurement par les travaux des physiologistes. Il ne reste plus à discuter aujourd'hui que le mécanisme des symptômes de la maladie.

L'asthénie et l'hypotension, que reproduit expérimentalement la surrénalectomie, sont certainement dues à la suppression des fonctions de la surrénale (qu'il s'agisse d'atteinte de la fonction antitoxique ou de la fonction angiotonique). Certaines insuffisances surrénales aiguës reproduisent le tableau de la surrénalectomie expérimentale. Chez le chien l'ablation d'une seule capsule n'entraîne pas d'accidents ; il suffit même d'un fragment résiduel très petit ($1/10^e$ de glande) pour assurer la survie, alors que cet animal succombe en 20 ou 30 heures à une capsulectomie totale.

Les accidents douloureux sont très vraisemblablement dus à des crises sympathiques solaire et lombo-aortiques.

La mélanodermie addisonienne n'est constituée que par une exagération de la pigmentation normale : elle est due à la mélanine des couches malpighiennes et des cellules basales de l'épiderme. Comment peut-on l'expliquer ? On sait que la mélanogénèse cutanée semble résulter de l'oxydation d'un chromogène de constitution amino-acide apporté à la peau

par la circulation. Elle peut s'effectuer sur la peau isolée en dehors de toute influence nerveuse extrinsèque (Meyrowski). Elle se fait sans doute sous l'action d'un ferment oxydant dont on peut mettre en évidence l'existence par la dopa-réaction de Bruno-Bloch : des coupes de la peau obtenues par congélation, plongées dans une solution de dioxyphényl-alanine (ou dopa) se surchargent, au niveau des cellules normalement pygmentées, d'une mélanine formée par oxydation de la dopa. S'agit-il dans la mélanodermie addisonienne d'une suractivité des éléments cutanés mélano-génétiques ou d'un trouble humoral, excès d'apport de chromogène par exemple ? La première hypothèse est celle de la conception classique qui oppose aux signes directement surrénaux (asthénie, hypotension), la mélanodermie due à un trouble du sympathique cutané qui est d'ailleurs analogue à d'autres pigmentations d'origine indiscutablement sympathique.

C'est au contraire le trouble humoral que l'on a actuellement tendance à incriminer. Le professeur Loeper en particulier a constaté chez l'addisonien et chez l'animal décapulé une augmentation du soufre circulant. Peut-être, selon la conception de Halle et Frankel, de Bruno-Block, l'adrénaline est-elle le chromogène par son insuffisante transformation au niveau de la surrénale.

Si le mécanisme de certains symptômes de la maladie bronzée peut soulever des discussions, par contre la pathogénie de la maladie elle-même est compréhensible. Les expériences déjà anciennes de Brown-Séquard et celles d'Abelous et Langlois montrent que l'ablation des capsules surrénales est incompatible avec la vie, que les animaux décapulés meurent dans des phénomènes convulsifs ou paraly-

tiques susceptibles d'être conjurés pour un certain temps par l'injection d'extrait de capsules surrénales. La greffe d'un fragment de capsule produit des phénomènes analogues. Les capsules surrénales agissent probablement par neutralisation d'un principe toxique élaboré dans l'organisme et résultent du travail musculaire. Les effets sur l'organisme seraient identiques à ceux du curare. Les capsules surrénales agissent donc comme le pancréas et le corps thyroïde, par leur sécrétion interne, et la maladie d'Addison reconnaît une pathogénie semblable à celle du diabète ou du myxœdème. Cette théorie a pour elle, avec les résultats de l'expérimentation, les lésions si fréquentes des capsules surrénales dans le syndrome d'insuffisance surrénale.

Il existe encore une théorie nerveuse, mais elle a contre elle l'*inconstance* des lésions constatées.

La maladie d'Addison ne résume pas à elle seule toute la pathologie des capsules surrénales. Un de ses aspects les plus suggestifs est, peut-être, la connaissance et l'explication des accidents graves qui surviennent au cours de son évolution et qui assez souvent entraînent la mort du malade.

Les accidents que nous avons déjà décrits peuvent être réunis en trois groupes :

- a) Mort subite proprement dite.
- b) Accidents du type digestif qui ressemblent au choléra, à la péritonite, à l'appendicite, etc...
- c) Accidents du type nerveux, décrits sous le nom d'encéphalopathie.

Le malade est brusquement affecté de troubles nerveux graves, soit du type psychopathique, soit du type méningitique, myoclonique, convulsif ou simplement comateux (quelquefois le coma est l'épisode terminal des formes précédemment citées).

De toutes ces variétés cliniques G. Maranon en ayant observé quelques cas (dix-sept en tout) et s'étant préoccupé de leur pathogénie en fait connaître les intéressants résultats. Il se demande pourquoi dans le cours languide de l'addisonien se produisent ces accidents qui presque toujours entraînent la mort. Dans les traités des auteurs classiques comme dans les plus modernes on parle peu du mécanisme de tels accidents.

Pour Maranon, l'action antitoxique des glandes surrénales ne joue pas un rôle décisif dans la production de la grave symptomatologie finale de ces malades. Il est possible que non seulement les glandes surrénales, mais les autres glandes endocrines, les glandes parathyroïdes, en particulier, interviennent également. Peu d'auteurs supposent que les phénomènes myocloniques et en général musculaires qui caractérisent fréquemment les accidents addisoniens puissent être dus à une insuffisance parathyroïdienne concomitante. Chez un addisonien mort après un grave syndrome myoclonique, Maranon a trouvé des lésions profondes du type destructif des glandes parathyroïdes. D'autre part, le même auteur a observé une malade addisonienne avec tétanie latente, chez qui l'injection de dix unités d'insuline a provoqué un état comateux, suivi d'un accès de tétanie typique très intense.

Il envisage également l'intervention d'autres facteurs endocriniens dans cette série d'accident, en particulier l'hypertrophie du thymus. Cette hypertrophie, d'après Maranon, collabore sans aucun doute et d'une manière essentielle à la genèse de la mort subite des addisoniens, étant donné qu'on la trouve constamment et que, d'autre part, quand le thymus persiste, mais sans lésion surrénale, la mort subite peut survenir avec une symptomatologie analogue.

Il est évident que ces explications ne concernent qu'un groupe limité de symptômes et un nombre réduit des accidents exposés. Maranon se basant sur les altérations peu importantes, trouvées dans les systèmes nerveux (cerveau, méninge, cervelet) des malades addisoniens morts à la suite de ces accidents graves, n'est pas satisfait de l'explication de l'encéphalopathie addisonienne.

Deux hypothèses pathogéniques méritent d'être commentées, à savoir :

l'hypothèse hypoglycémique,

l'hypothèse acidosique.

L'hypothèse hypoglycémique fut émise par G. Maranon en 1925, dans son travail : « Sur l'action de l'insuline dans l'insuffisance surrénale. » En observant les brusques et graves symptômes hypoglycémiques produits chez les malades atteints d'insuffisance surrénale, par l'injection de petites doses d'insuline qui entraîna dans un cas la mort du patient, l'auteur fut surpris par la grande ressemblance de ce syndrome avec ce que l'on appelle « l'encéphalopathie » qu'il a vu apparaître spontanément chez d'autres addiso-

niens. Il est logique de supposer que l'hypoglycémie qui se rencontre spontanément chez ces malades peut arriver à des limites incompatibles avec la vie, en donnant lieu, au fur et à mesure que la maladie avance au tableau final comateux ou myoclonique. Comme antécédents de cette hypothèse, on compte que dans l'insuffisance surénale on trouve souvent à jeun une hypoglycémie spontanée, d'autant plus basse que le cas est plus grave et que le processus est plus avancé. Cette hypoglycémie addisonienne fut signalée par Porges et confirmée plus tard par beaucoup d'autres. MM. Labbé et Jimenez Diaz n'ont pas pu la confirmer. Maranon après avoir étudié trente-deux cas de glycémie chez ces malades a constaté :

Hyperglycémie	3 %
Glycémie normale	25 %
Hypoglycémie	72 %

Quoiqu'elle ne s'y trouve pas constamment, l'hypoglycémie existe dans l'insuffisance surrénale et dans une proportion supérieure à celle de n'importe qu'elle autre maladie. Chez notre malade dont nous présenterons l'observation plus loin, on a trouvé 0 gr. 50 *de sucre dans le sang*, c'est-à-dire une *hypoglycémie* nette.

Les connaissances que nous avons actuellement sur le mécanisme si complexe de la régulation du métabolisme hydrocarbone avec ses multiples facteurs : digestifs, endocriniens et nerveux, nous expliquent que, selon l'intensité du processus, la phase de la maladie, la constitution du sujet et d'autres circonstances possibles, le chiffre de la glycémie soit variable.

Il est normal que lorsque la sécrétion de la surrénale disparaît, la régularisation hydrocarbonée soit en déséquilibre et tende nettement vers l'hypoglycémie. Le syndrome hypoglycémique nous explique les formes comateuses convulsives de l'encéphalopathie addisonienne, mais non les formes digestives ni, bien entendu, la mort subite. De plus, dans les accidents addisoniens graves, de quelques types cliniques soient-ils, il manque les caractéristiques très précises du tableau hypoglycémique, comme la faim, déjà citée et surtout la transpiration constante, si caractéristique de l'hypoglycémie.

Enfin Swingle remarque que chez les animaux décapulés l'asthénie profonde et l'incoordination vertigineuse dans la marche précédant le coma sont probablement dus à l'hypoglycémie. Le coma lui-même ne peut pas être attribué à cette cause, car en injectant du glucose à des chats, on arrive à élever à un chiffre normal la quantité du sucre hématurique ; et cependant les animaux meurent avec des convulsions et d'autres symptômes attribués par Swingle à un « intoxication acidotique ».

! L'hypothèse acidotique fut suggérée par Maranon à propos de l'observation d'une femme obèse, sans pigmentation, qui fut trouvée un jour sans connaissance dans la rue. Elle fut admise à l'hôpital avec l'étiquette de coma diabétique ou rénal. Sa respiration lente et profonde du type Küssmaul était nette, symptôme directement lié, comme on le sait, avec le syndrome acidotique. Toutefois, il n'y avait aucune anomalie dans les urines et l'autopsie montra le rein tout à fait normal. Par contre, *les deux glandes surrénales étaient détruites*. Maranon pensa alors à un état acidotique causé par

l'insuffisance surrénale et étudia l'équilibre acido-basique. Ses investigations se rapportent à vingt et un cas de maladie d'Addison typique :

N°	Sexe	DIAGNOSTICS	R. A. Co ²
1	H	Addison légère	50,7 cc
2	F	Forme légère	43,0
3	F	— initiale	44,3
4	F	— grave	39,4
5	F	— légère	48,1
6	H	— très bien tolérée	50,2
7	F	— grave	40,4
8	H	— grave	52,6
9	H	— bien tolérée	51,7
10	H	— légère	55,5
11	F	— lente	40,4
12	F	— rapide	42,4
13	F	— lente	43,4
14	H	— grave	48,1
15	H	— grave	45,8
16	F	— bien toléré	39,5
17	H	— bien toléré	51,9
18	H	— grave	63,6
19	H	— bien toléré	51,0
20	H	— grave	41,4
21	H	— grave	29,6

Alcalose (plus de 65 0

Equilibre acido-basique (normale en-

tre 65 et 52) 4 soit 20 %

Acidose légère (entre 51 et 40 13 soit 70 %

Acidose intense (entre 39 et 30) 2 soit 10 %

Acidose grave (moins de 30) 1 soit 4 %

Il semble évident, dès lors, que dans la maladie typique d'Addison, on observe une tendance manifeste à l'acidose. Elle est généralement discrète et atteint seulement dans certains cas des chiffres élevés. Les données bibliographiques sur ce point sont extrêmement rares. Dans la littérature classique on ne trouve que quelques observations où on signale dans l'urine la présence de l'acétone et de l'acide diacétique. Tels sont les cas cités par Bruno, Forsterling et Nothnagel. Le professeur Labbé affirme que seule la respiration de Küssmaul devait être attribuée à ce phénomène pathologique.

Annes-Diaz considère comme des signes acidosiques la parésie vésicale, la langue sèche et écarlate, le délire avec apyrexie ou avec une fièvre modérée, la respiration rapide et superficielle, les vomissements et les nausées, l'hypotension progressive avec asthénie, la somnolence et surtout le hoquet, etc... Or ces *symptômes acidosiques* sont les mêmes que ceux qui forment en grande partie le *syndrome encéphalopathique de la maladie d'Addison*.

Jusqu'ici, l'hypothèse acidosique des accidents addisoniens était fondée donc sur la tendance acidosique spontanée de la plupart des addisoniens et sur la ressemblance des tableaux cliniques de l'acidose et de l'insuffisance surrénale grave. L'on n'en peut pas conclure cependant que les accidents appelés encéphalopathiques de la maladie addisonienne sont simplement des accidents d'acidose.

L'acidose provoque certainement des manifestations pathologiques spécifiques quelquefois très graves, mais l'organisme trouve presque toujours des ressources qui lui permettent de combattre le trouble humoral.

Tous les symptômes des diverses formes de l'encéphalopathie addisonienne ne sont pas explicables par l'acidose et d'autre part l'acidose réelle est très souvent bien supérieure à ce qu'a donné la mesure de la réserve alcaline chez les malades cités par Maranon.

Ces faits nous induisent à supposer que l'acidose est un des facteurs qui déterminent la symptomatologie finale des addisoniens, mais non pas le seul.

Swingle suppose que l'hypoglycémie et l'acidose collaborent et que cette dernière est produite principalement par les sulfates et phosphates inorganiques.

Viale et Bruno ajoutent parmi les causes des phénomènes finaux l'augmentation considérable de la viscosité sanguine et la profonde altération du métabolisme des lipoides. Quelque soit l'apport de cette collaboration, il n'y a pas de doute que l'on doive tenir compte de l'acidose dans la pathogénie des accidents graves de la maladie d'Addison et aussi dans le traitement. La cure anti-acidosique peut être indiquée chez ces malades.

En résumé. — Nous avons montré comment peut être expliqué le mécanisme des symptômes de la maladie bronzée, comment peuvent être interprétés les accidents qui surviennent au cours de cette maladie. Ce n'est pas seulement la tuberculose ou l'insuffisance surrénale consécutive à une maladie infectieuse, à une intoxication (voyez syndrome d'insuffisance surrénale aiguë) qu'il faut incriminer, mais aussi le trouble humoral. En effet, depuis quelques années, on a fait de nombreuses investigations biologiques ; M. Loepper a constaté chez les addisoniens une augmentation du soufre.

Chez notre malade, nous avons trouvé une hypoglycémie manifeste, ce sont d'ailleurs les mêmes résultats qu'a trouvé Maranon sur trente-deux cas de glycémie où il a constaté 71 % d'hypoglycémie.

Le même auteur a noté chez vingt et un addisoniens une perturbation de l'équilibre acido-basique :

Acidose légère chez 13 addisoniens

— intense chez 2 —

— grave chez 1 —

Chez notre malade nous avons trouvé en plus une élévation importante de l'urée sanguine. Est-elle conditionnée par une atteinte encéphalique du métabolisme de l'urée ou doit-elle être expliquée par une défaillance brutale des surrénales ; l'interprétation est difficile.

Augmentation du soufre, hypoglycémie, acidose légère, tels sont les éléments qui probablement doivent être à un certain degré responsables de l'apparition des accidents graves chez les addisoniens.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE L'ENCEPHALOPATHIE ADDISONNIENNE

L'étude anatomo-pathologique montre que les lésions les plus souvent constatées portent sur les capsules surrénales et dans la grande majorité des cas, il s'agit de tuberculose à ses différents stades (caséification, suppuration, infiltration calcaire, sclérose, etc...) et par conséquent sous des aspects très variés.

L'autopsie de la malade dont nous rapportons un peu plus loin l'observation a été pratiquée à l'hôpital Boucicaut le 13 mars. Elle montra que la glande surrénale formait un bloc volumineux composé de vastes placards de tissus caséux enveloppés par un tissu conjonctivo-adipeux périphérique. Nous avons donc eu à faire à une tuberculose caséo-fibreuse folliculaire diffuse ayant détruit la surrénale.

Chez certains sujets ayant succombé à une tuberculose déjà ancienne et avec de nombreuses suppurations, on peut trouver à l'autopsie la dégénérescence amyloïde. Plus rarement, il s'agit de cancer ou de syphilis.

Etlinger et Nageotte expérimentant sur des animaux ayant présenté des manifestations nerveuses après la surré-

nalectomie ont constaté quelques lésions histologiques cellulaires dans l'écorce cérébrale. Ces lésions ont servi de base à la description que Klippel a faite de l'encéphalopathie Addisonienne. Dans l'observation que nous rapportons les altérations suivantes furent constatées : un œdème cérébral diffus des artérioles hyperémiques, une infiltration péricellulaire, des cellules corticales tuméfiées et des altérations analogues de la substance blanche. Ces lésions nerveuses prouvent que le syndrome d'insuffisance surrénale aiguë évolue souvent suivant une forme nerveuse encéphalopathique.

De même ces altérations aboutissent aux dégénérescences spinales souvent rencontrées dans les cas d'encéphalites.

OBSERVATION

L'observation d'insuffisance surrénale aiguë que nous rapportons est remarquable, tant par son facteur déterminant (c'est une névraxite aiguë qui a entraîné l'inhibition définitive des glandes surrénales précédemment lésées par une tuberculose caséeuse), que par son allure clinique (l'intrication de manifestations d'encéphalite et d'encéphalopathie surrénalienne créant un tableau complexe d'interprétation difficile).

Mme Fa..., vingt-huit ans, a été amenée le 10 mars 1937 à l'hôpital Boucicaut dans un état de stupeur voisin du coma. Cette prostration extrême s'accompagne de phénomènes d'excitation psychique : la malade geint ou parle avec véhémence, pour retomber quelques minutes plus tard dans son état adynamique.

L'interrogatoire de l'entourage n'éclaire guère la signification de ce tableau dramatique. On apprend seulement que depuis deux ou trois mois la malade se plaignait d'une fatigabilité excessive, de troubles digestifs assez importants puisque, joint à un amaigrissement de douze kilogs, ils avaient conduit le médecin traitant à soupçonner l'existence d'une néoplasie gastrique. Brutalement, la veille de son entrée à l'hôpital, la malade était tombée dans cet état sub-comateux.

L'examen clinique oriente d'abord le diagnostic vers la possibilité d'une encéphalite aiguë. En découvrant la malade, on note en effet l'existence de myoclonies localisées à la face externe de la cuisse droite. Quelques crises intermittentes de hoquet viennent encore accroître le soupçon d'encéphalite.

L'examen neurologique permet de constater :

1° L'existence d'un syndrome pyramidal gauche : exagération des réflexes tendineux tant au membre supérieur qu'au membre inférieur, clonus inépuisable de la rotule, signe de Babinski, extension du gros orteil par les manœuvres d'Oppeinheim et de Gordon.

2° L'existence de contractures aux membres supérieurs avec phénomène de la roue dentée particulièrement net à gauche et exagération des réflexes de posture.

3° Hyperesthésie cutanée qui va de pair avec des signes de réaction méningée : raideur de la nuque, signe de Kernig et signe de Brudzinski manifestes. Ce syndrome méningé s'avère d'ailleurs des plus variables dans le temps : disparu quelques heures plus tard, il sera retrouvé dans la soirée. Par contre, les signes pyramidaux et parkinsoniens resteront immuables pendant toute l'évolution.

4° Le réflexe photomoteur est normal. Il n'existe pas de paralysie de la musculature extrinsèque. La brève durée de l'évolution n'a pas permis de faire un examen oculaire plus complet. Le syndrome de méningo-encéphalite aiguë, assez banal en lui-même, s'accompagnait de signes d'insuffisance surrénale qui en rendaient l'interprétation délicate.

Une discrète pigmentation brun grisâtre de la face et du dos des mains avait déjà retenu l'attention et prenait toute sa signification du fait qu'il s'y associait sur les muqueuses jugales des plaques de pigmentation noirâtre extrêmement nettes.

La tension artérielle est à Mx 8 Mn 5 au sphygmotensiomètre de Vaquez-Laubry. Parallèlement, le pouls est petit, faible, misérable et bat à 140 pour une température à 38°.

L'effondrement tensionnel s'accompagne d'ailleurs de signes de collapsus cardio-vasculaire : facies grippé, sueurs froides.

L'examen des divers autres appareils ne décèle aucun trouble.

C'est l'aggravation des signes de collapsus vasculaire qui amène la mort le soir même, malgré l'opothérapie surrénale (extrait cortico-surrénale-adrérenaline) et le sérum glucosé hypertonique.

Les investigations biologiques qui ont pu être pratiquées nous apportent les renseignements suivants :

Urée sanguine 2 grammes

Glycémie 0 gr. 50

B. W. sanguin négatif

Liquide céphalo rachidien clair, très hypotendu

Albuminorachie 0,76

Glycorachie 0,66

Cytologie 17,6 éléments à la cellule de Nageotte avec en proportions

75 % de polynucléaires

25 % de lymphocytes

L'autopsie de la malade fut pratiquée le 13 mars et l'examen anatomo-pathologique du cerveau et des surrénales montra des lésions très importantes.

Les glandes surrénales formaient à l'œil nu un bloc volumineux et apparaissaient sur les coupes méconnaissables, détruites dans toutes leurs étendues. On n'y remarquait plus que quelques rares îlots de cellules de la couche corticale. Ces organes étaient occupés par de vastes placards de tissu caséeux, parfois durs, secs, infiltrés dans certaines régions par un nombre élevé de leucocytes polynucléaires qui morcellent cette masse et arrivent à former des foyers ramollis, suppuratifs. A la périphérie de ces immenses amas caséeux, irréguliers, existe un tissu réactionnel formé par du conjonctif dur, fibroïde en certaines régions, dans d'autres au contraire ce tissu de réaction et d'enkystement est infiltré par un nombre élevé de leucocytes mononucléés. La gangue réactionnelle de défense ainsi formée est à nouveau pénétrée par un nombre élevé de follicules tuberculeux jeunes, le plus souvent occupés par des cellules géantes plus ou moins volumineuses.

La capsule d'enveloppe des organes est également méconnaissable, elle se perd dans ces formations inflammatoires qui l'ont traversée et vont s'essaimer dans le tissu conjonctivo-adipeux périphérique. Dans ce dernier, on trouve des vaisseaux de tous calibres, nombreux, dont certains sont atteints d'endo-vascularite oblitérante. Un grand nombre de filets nerveux sont emprisonnés dans ces tissus, on y trouve même de petits ganglions nerveux. En résumé, la capsule surrénale a été entièrement détruite par une tuberculose caséo-fibreuse folliculaire diffuse.

L'examen des autres organes a montré de nouveaux foyers tuberculeux dans le rein et dans le poumon.

L'étude histologique des différents fragments prélevés sur le cerveau et sur le cervelet révèle des lésions histologiques d'ordre inflammatoire appréciables. A l'ouverture du crâne on constate un œdème diffus du cerveau et les méninges légèrement épaissies. Les artérioles de la substance grise étaient hyperhémisées avec une abondante diapédèse : les cellules corticales étaient tuméfiées.

INTERPRÉTATION

Nous avons trouvé dans la littérature médicale de nombreuses observations ayant trait aux encéphalopathies Addisoniennes. La plus typique que nous avons citée à côté de la nôtre est celle de Klippel.

Il s'agit de deux malades qui avec des symptômes Addisoniens manifestes font des complications nerveuses d'ordre encéphalitique. Chez notre malade, nous avons appris par l'interrogatoire de son entourage que la maladie évoluait depuis deux ou trois mois ; l'asthénie, la fatigabilité excessive, les troubles digestifs très importants et une pigmentation cutanéomuqueuse discrète furent les premiers signes dénonçant l'insuffisance surrénale.

Puis brutalement, la veille de son entrée à l'hôpital, la malade était tombée dans un état subcomateux, caractérisé

par l'existence de myoclonies localisées à la face externe de la cuisse droite, un syndrome pyramidal gauche, des signes parkinsoniens, une hyperesthésie cutanée et des signes méningés. Le liquide céphalo-rachidien présentait les altérations caractéristiques de la névraxite. A ce tableau clinique s'ajoutaient des crises intermittentes de hoquet. La mort est survenu brusquement dans le collapsus cardiaque.

En plus les recherches biologiques ont montré :

de l'hypoglycémie,

une élévation de l'urée sanguine et une réaction méningée (17,6 éléments à la cellule de Nageotte, albuminorachie 0,76).

Le malade de Klippel a présenté une symptomatologie analogue avec des accès violents de délire, des convulsions épileptiformes et un coma auquel il a fini par succomber. Il n'y avait pas d'albumine dans ses urines et les autres recherches biologiques n'ont pas été pratiquées.

L'excitation psychique, le subcoma peuvent être aussi bien attribuées à la névraxite qu'à l'encéphalopathie surrénale ; mais par ailleurs l'effondrement tensionnel, le collapsus vasculaire, la rapidité de l'évolution dénoncent l'accentuation de l'insuffisance surrénale aiguë dans ce tableau.

D'une façon générale, les signes encéphalitiques de nos deux malades sont identiques. Les auteurs classiques attachent toute cette symptomatologie à l'insuffisance surrénale aiguë ; ils voient seulement l'action de l'auto-intoxication addisonienne sur les différents centres encéphalitiques.

Pour eux, l'encéphalite n'est autre chose que le degré le plus accusé de cette action du poison addisonien.

Or actuellement, on a tendance à attribuer les lésions encéphalitique, non seulement à l'insuffisance surrénale, mais également au trouble humoral. En effet, la perturbation du milieu humoral (augmentation du soufre, hypoglycémie, acidose) a été constatée par de nombreux auteurs.

Ces facteurs biologiques multiples doivent forcément intervenir dans l'apparition de la symptomatologie encéphalitique grave. De plus, il est impossible que l'élévation importante de l'urée sanguine soit conditionnée par une défaillance brutale des surrénales.

L'hypoglycémie que présente spontanément ces malades peut arriver à des limites incompatibles avec la vie donnant lieu au fur et à mesure que la maladie avance, au tableau final, comateux ou myoclonique. L'hypoglycémie pourrait expliquer les formes comateuses et convulsives de l'encéphalopathie addisonienne et l'acidose les formes digestives et bien entendu la mort subite.

Nous devons rapprocher de ce tableau clinique la symptomatologie de l'hypoglycémie insulinique qui se présente quelquefois chez les diabétiques traités par l'insuline. Les crises apparaissent le plus souvent dans la matinée et de préférence l'été (influence des exercices sur l'hypoglycémie); les symptômes observés le plus souvent sont les sueurs, les lipothymies, le tremblement, les troubles oculaires, les vertiges, la céphalée, l'incoordination des membres. A ajouter deux symptômes nouveaux : la vision des objets colorés en

jaune et l'énurésie nocturne. Lindquist observa chez l'animal une augmentation des contractions vésicales et de la pression abdominale.

Il est des cas de comâ pris pour coma diabétique à cause d'une glycosurie intermittente qui sont en réalité liés à une insuffisance surrénale aiguë, si tant est que le traitement opothérapique qui guérit leurs accidents peut être invoqué comme argument de leur nature d'insuffisance capsulaire.

TRAITEMENT

L'opothérapie surrénale, une des plus actives que nous possédions, en constitue la base. Toutefois elle n'agit que comme une opothérapie de remplacement, peut-être même seulement comme un traitement symptomatique et du collapsus vasculaire. Efficace, héroïque même, dans certains cas de syndrome passager d'insuffisance surrénale, elle est vouée à l'échec dans les cas de lésions graves et définitives.

Aussi le traitement de la maladie d'Addison est-il décevant. On utilise surtout la poudre de surrénale totale par la bouche, en cachets de 0 gr. 10 à 1 gramme par jour. Elle a une action tonique, reconstituante et anti-toxique ; on peut y associer la surrénale et hypophyse ou thyroïde et, en cas d'échec, surrenine en injection sous-cutanée. On emploiera aussi les extraits injectables de capsule surrénale (1 à 2 cc. tous les jours ou tous les deux jours). Habituellement on n'obtient que des améliorations temporaires.

Les médications générales de la tuberculose, la cure hygiéno-diététique seront par ailleurs mises en œuvre. Au cours des accidents graves d'insuffisance surrénale (encéphalopathie), la cure anti-acidosique sera indiquée. On peut instituer une alimentation très riche en hydrate de carbone, de petites doses d'insuline suivies d'ingestion de glycose (25 gr. en solution, trois ou quatre fois par jour, précédées de 5 unités d'insuline chaque fois). Médication alcaline. Fric-

tions froides sur le thorax. Tonicardiaques. Chez les hérédosyphilitiques, on fera en même temps un traitement par le mercure ; ainsi que du cacodylate de soude et des rayons ultra-violets chez les candidats à la tuberculose. L'hypoglycémie est une indication à faire des injections de sérum glucosé-hypertonique.

CONCLUSIONS

1° Les troubles nerveux sont fréquents dans toutes les formes d'insuffisance surrénale. L'encéphalopathie surrénale lente ou subaiguë affecte une forme psychasténique. L'encéphalopathie surrénale aiguë peut être un épisode dans le cours d'un syndrome d'insuffisance surrénale, ou bien elle éclate d'emblée. On peut décrire des formes convulsives (nourrissons), délirantes, apoplectiformes, comateuses et méningitiques.

La maladie d'Addison se caractérise par une asthénie extrême, de l'affaissement, de la diminution de l'activité physique et morale. L'encéphalopathie addisonienne prouve qu'il existe dans la maladie d'Addison une participation de l'encéphale et aussi partielle du cervelet. Elle est révélée par des symptômes plus ou moins nombreux et plus ou moins accusés : asthénie cérébro-musculaire, dépression psychique, conscience d'impuissance physique et morale, parfois délire, convulsion et coma.

Au point de vue anatomique, cette encéphalopathie peut être caractérisée par une encéphalite diffuse à lésions subaiguës.

De nombreux facteurs interviennent dans la production des accidents encéphalopathiques. L'hypoglycémie existe chez les addisoniens dans une grande proportion ; elle est,

en général, d'autant plus basse que le cas est plus grave et que le processus est plus avancé.

Ceci prouve que quand l'excrétion surrénale s'annule, la régularisation hydrocarbonée est en déséquilibre et tend nettement vers l'hypoglycémie.

L'hypoglycémie expliquerait les formes comateuses ou convulsives de l'encéphalopathie, mais non les formes digestives.

Quelques auteurs attribuent les troubles digestifs, la respiration de Küssmaul, le hoquet, la somnolence, à un trouble de l'équilibre acido-basique. Il existe une ressemblance évidente entre les tableaux cliniques de l'acidose et de l'insuffisance surrénale grave.

Maranon a montré qu'il existe dans les organismes à insuffisance surrénale spontanée une tendance habituelle à l'acidose (chez notre malade, qui n'est restée qu'une journée dans le service, l'équilibre acido-basique n'a pu être recherché) : que cette acidose est plus grave quand les symptômes aigus du type encéphalopathique se produisent et qu'elle évolue parallèlement avec ces symptômes. Ce parallélisme conduit à envisager la pathogénie acidotique des accidents graves de la maladie d'Addison.

Cette hypothèse n'exclut pas celle des autres facteurs (hypoglycémie, augmentation du soufre, hyperviscosité, les intoxications, etc...) qui collaborent à la production des accidents addisoniens.

D'après Maranon l'acidose addisonienne paraît se rattacher à la perturbation du métabolisme des hydrates de carbone, propre à cette maladie.

3° Dans les cas d'encéphalopathie surrénale, on aura toujours recours à l'opothérapie surrénalienne. Elle est efficace dans certains syndromes passagers d'insuffisance surrénale. Par contre, elle est vouée à l'échec dans les lésions trop profondes et trop étendues des glandes surrénales.

Au cours des accidents encéphalopathiques des addisoniens avec acidose, un traitement anti-acidosique conjugué aux tonicardiaques est utile. L'hypoglycémie est une indication à faire des injections de sérum glucosé hypertonique.

Vu :
Le Doyen,
ROUSSY.

Vu :
Le Président de la Thèse,
Noël FIESSINGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD (H.-J.). — Neurasthenia visceroplois and adrenal inadequacy (*M. Rec.* 139, 639, 641, 20 june 1934).
- AMADO (J.-H.). — La petite insuffisance surrénale. (*Annales de clinique et de pharmacodynamie.*)
- AMBART. — La réserve alcaline. Paris, 1929.
- ARROYO (C.F.). — Asthenocoria; a new sign of suprarenal in sufficiency with a few, considerations on endocrine therapy. (*M. J. et Rec.* N. Y., 1924, CXIX).
- CLAUDE H. — La myasthénie paralytique et les syndromes asthéniques par insuffisance surrénale. (*Bul. Acad. de Méd.*, 1914, 3 s. XXI, 799-801.)
- COUSIN. — Accidents aigus de la tuberculose des capsules surrénales. — Paris, 1899.
- DUFOUR Henri et ROQUES DE FURSAC. — Neurasthénie et capsules surrénales. (*Revue de Neurologie*, 1899.)
- FRETTE (L.). — Contribution à l'étude de l'insuffisance surrénale aiguë à forme encéphalopathique (8°, Paris, 1913.)
- HOSKINS (R.-G.). — The effect of partial adrenal deficiency upon sympathetic irritability. (*Am. J. Physiol. Balt.*, 1914, XXXIV, 172-185.)
- HOSKINS (R.-G.) et WHEELON H.). — Adrenal deficiency and the sympathetic nervous system. (*Am. J. Physiol.*, XXXIV, 172-185.)
- KLIPPEL. — Encéphalopathie addisonienne. (*Revue de Neurologie*, 1899.)
- KLOTZ (K.). — Über insuffizienz von hypophyse und adrenalsystem ein beitrage zur entstehung von neurasthenie und neurosen. (*Endokrinologie* 4 : 277-289. Oct. 1929.)

LABBE. — Acidose et alcalose.

LAIGNEL-LAVASTINE. — Des formes cérébrales de l'insuffisance surrénale. (*La Presse Médicale d'Egypte*, 15-3-1911.)

LEVI (Léopold). — Nervosisme et glande surrénale. (*Les Sciences Médicales*, 15 septembre 1931.)

LEVI (L.). — Nervosisme et glandes endocrines.

MARANON. — Sur la pathogénie des accidents graves de l'insuffisance surrénale. (*Presse Médicale*, 7 août 1929, n° 63.)

MOURA COSTA (G.). — Sobre un caso de insuficiencia suprarrenal com perturbacoes mentaes. (*Brazil Med. Rio de Janeiro*, 1919, XXXIII, 367.)

OURY (P.) et J.-A. LIEVRE. — Insuffisance surrénale. — Extrait de la *Pratique Médico-Chirurgicale*.)

RIVES (J.). — Ueber die histopathologischen veränderungen in central nervensystem bei experimenteller nebennieren insuffizienz. (8°, *Tartu* (Dorpat), 1928.)

RIVES (J.). — Ueber die histopathologischen veränderungen in central nervensystem bei experimenteller nebennieren Insufficienz (*Acta et Comment Univ. Tartuensis* (A. n° 1.) 14-1-11-1929.)

ROGER, Fernand WIDAL, P.-J. TEISSIER. — *Nouveau Traité de Médecine*. Fasc. VIII, 1925, Masson, édit.)

SANCHEZ MORENO (A.). — Sobre un caso de insuficiencia suprarrenal de forma pseudomeningea (*Cron. Med.*, Lima, 1918. XXXV, 17-19.)

SECOUSSE, ICHON. — Mort subite par insuffisance surrénale, encéphalopathie surrénale probable. (*Gaz. Hebd., d. Sc. Méd. de Bordeaux*, 1922, 111, 191.)

SERGEANT E. — Etudes Cliniques sur l'insuffisance surrénale (1898-1914), 8°, Paris, 1914.)

SERGEANT E. et Léon BERNARD. — Sur un syndrome clinique non addisonien à évolution aiguë, lié à l'insuffisance capsulaire. (*Arch. Gén. de Médecine*, 1899.)

- SERGEANT E. — Forme pseudoméningétiqúe du syndrome d'insuffisance surrénale aiguë. — *Presse Médicale*, 25-11-1903.)
- SOLAR (F.-L.). — Insuficiencia adrenalínica total; astenia e intoxicación (*Semana Med.*, Buenos-Aires, 1921, XXVIII, 361-363.)
- SOLAR (F.-L.). — La insuficiencia suprarenal (astenia e intoxicación) (*Semana Med.*, Buenos-Aires, 1922, XXIX, pt. 2-305-309.)
- SOBER (F.-L.), R. QUESADA-PACHERO. — Insuficiencia adrenalínica total astenia e intoxicación (*Cron. Med. Quir. de la Habana*, 1924, I, 99-102.)
- TARGOWIA R. — Contribution à l'étude de l'encéphalopathie surrénale; rapports de l'insuffisance surrénale et du délire fébrile. (*Paris Médical*, 1925, LV, 153-159.)
- TINEL. — Précis d'endocrinologie.
- VERGELY (J.). — Céphalée par insuffisance surrénale. (*Journal de Médecine de Bordeaux*, 1924. LIV, 340-343.)
- VIALE (G.). — La funzione vagale nella insuficiencia surrenale. (*Arch. Di Fisiol.*, 28-9-24, janv. 15, 1930.)
- VIAMONTE CUERVO L., A. Garcia LOPEZ. — Sobre un caso de inhibicion nerviosa de relacion con tutomatismo consecutivo en sujeto de constitucion longinco astenica con sigenos de insuficiencia surreno hipofisaria. (*Rev. de Med. y cir. de la Habana* 40, 436-445, 30 Aug. 1935.)

TABLE DES MATIÈRES

I. — Introduction	11
II. — Les manifestations cliniques de l'insuffisance surrénale	14
III. — L'encéphalopathie addisonienne	24
IV. — Formes cliniques de l'encéphalopathie	29
V. — Pathogénie et éléments biologiques	32
VI. — Etude anatomo-pathologique de l'encéphalopathie addisonienne	43
VII. — Observation et interprétation	45
VIII. — Traitement	53
IX. — Conclusions	55
